Münster 1935 No 177 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber das Zusammenwirken von Nikotin und Atropin auf den intermediären Phosphatstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Otto Stewen
(Zahnarzt)
aus Gelsenkirchen

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Walter Ludwig, Gelsenkirchen-Horst

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. Klinge.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555428_0084

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Ueber das Zusammenwirken von Nikotin und Atropin auf den intermediären Phosphatstoffwechsel.

Läßt man auf einen quergestreiften Muskel Nikotin einwirken, so wird er starr und kontrahiert sich. Diese Kontrakturwirkung des Nikotins wird durch Atropin wieder aufgehoben: der Muskel erschlafft wieder. Es handelt sich hier um einen funktionellen Antagonismus der beiden Gifte, dem irgendwelche antagonistische Stoffwechselvorgänge zugrunde liegen müssen. An einigen intermediären Stoffwechselvorgängen ließ sich ein Antagonismus beider Gifte zeigen. Holl[1]) konnte zeigen, daß Atropin und Nikotin allein gegeben die Milchsäurebildung entweder anregen oder hemmen, in bestimmmtem Mischungsverhältnis dagegen die Milchsäurebildung im Gewebe unbeeinflußt lassen. Beide Gifte für sich können bei der gleichen Konzentration die Milchsäurebildung in der gleichen Richtung beeinflussen. Beim Zusammenwirken dagegen hebt das eine Gift die Wirkung des anderen auf. Auch an den Dehydrierungvorgängen läßt sich nach Gitter[2]) ein Antagonismus von Nikotin und Atropin nachweisen. In der folgenden Arbeit soll ein weiterer Stoffwechselvorgang auf seine Beeinflussbarkeit von Nikotin und Atropin untersucht werden. Es handelt sich hier um das Vermögen der Organe, Phosphorsäureester zu zerlegen und zwar um die Spaltung von Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure. Da die Energielieferung im Muskel vor allem auf Kosten der Kohlenhydrate vor sich geht, so ist zu erwarten, daß der Phosphatstoffwechsel, der mit dem Kohlenhydratstoffwechsel gekuppelt ist, durch die beiden Alkaloide verändert wird. Nach dem heutigen Stand unseres Wissens wird die Energie bei der Muskelkontraktur durch den Zerfall der Kreatinphosphorsäure (Phosphagen) geliefert. Das Phosphagen kann als Ladung des Muskelakkumulators aufgefaßt werden. Die zerfallende Kreatinphosphorsäure muß, um erneut Energie liefern zu können, wieder zu Phosphagen aufgebaut werden. Dieser Vorgang verläuft endotherm, d. h. unter Energieaufnahme, die durch Zerfall des Glykogens in Milchsäure bestritten

---

[1]) Holl: Inaugural-Dissertation, Münster 1934

[2]) Gitter: ebenda 1935

wird. Die Milchsäurebildung bewirkt also nicht die Kontraktur, sondern folgt der Kontraktur nach. Die Energie für die Resynthese wird durch den Zerfall des Glykogens frei. Dabei entsteht aus dem Glykogen durch die Tätigkeit der Gewebsglykogenase zunächst eine Hexose, die anorganisches Phosphat aufnimmt unter Bildung von Hexosephosphorsäure. Diese esterbildenden Fermente bezeichnet man als Gewebsphosphatesen. Die entstandene Hexosephosphorsäure zerfällt wiederum durch Beteiligung der Gewebsphosphatese in eine labile Hexose und in anorganische Phosphorsäure. Die labile Hexose wird dann aufgespalten, wobei schließlich Milchsäure gebildet wird. Die Milchsäure entsteht nur unter anaeroben Bedingungen, wie sie bei der Muskelkontraktur gegeben sind.

Die Versuche wurden an Gewebsbrei durchgeführt. Es wurde zunächst die Wirkungsweise des Nikotins und Atropins für sich allein festgestellt und sodann geprüft, wie sie bei gleichzeitiger Einwirkung die Phosphatabspaltung verändert. Da sich für viele Gifte hat zeigen lassen, daß sich ihre Wirkung auf den gesamten Zellstoffwechsel ausdehnt und nicht nur etwa an den Organen, an denen sie eine sichtbare Funktionsänderung setzen, wurden in der vorliegenden Arbeit nicht nur die Veränderungen des Muskelstoffwechsels untersucht, sondern auch von Leber und Niere. Es sind dies Organe, die nicht zu den eigentlichen Angriffspunkten des Nikotins und Atropins gehören.

Die Phosphorsäure wurde kolorimetrisch nach den im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnungen bestimmt.

Versuchsserie I.

Die erste Versuchsserie wurde am Skelettmuskel von Kaninchen und Rind angestellt. Zunächst wurde geprüft, in welcher Weise die Gifte auf die Veresterung von anorganischem Phosphat, also auf die Bildung von organischen Phosphorsäureestern einwirken. Eine Phosphatveresterung läßt sich nur dann zeigen, wenn die Wiederausspaltung der gebildeten Ester verhindert wird. Dies geschah in unseren Versuchen durch Zusatz von Natriumfluorid (n/100). Um den Phosphatschwund deutlich in Erscheinung treten

zu lassen, wurde Phosphat in Form von sekundärem Natriumphosphat (200 mg % P.) hinzugesetzt.

Die Fluoridversuche sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Sie zeigen, daß ohne Phosphatzusatz 20 mg % P (Nullversuch) aus den in den Geweben präformierten Phosphorsäureestern nachgebildet wurden, bei Fluoridzusatz verschwanden von dem ursprünglich anwesenden anorganischen Phosphat 321—252 = 69 mg % P. Dieser normale Veresterungsvorgang wird durch Atropin und Nikotin erheblich verschlechtert. Es wird weniger P verestert als im Kontrollversuch. Beide Gifte für sich allein wirken in der gleichen Richtung und annähernd gleich stark. Läßt man beide Gifte gleichzeitig einwirken, wird die Atropinhemmung durch Nikotin nicht aufgehoben, aber auch nicht weiter verstärkt, was bei additiver Wirkung der beiden Gifte zu fordern gewesen wäre.

Tabelle 1
Muskel (Rind).
Fluorid.

Versuchsanordnung	mg % P			Differenz gegenüber d. Kontrollversuch : %			
	Atropin	Nikotin	Atr. + Nikot.	Atropin	Nikotin	Atropin + Nikotin gefunden	Atropin + Nikotin theoretisch
direkt	121						
direkt Phosphat	321						
Nullvers.	141						
Kontrollversuch	252			± 0	± 0	± 0	± 0
1. 10^{-10}	281	276	283	—42	—35	—45	—77
1. 10^{-9}	269	281	283	—26	—42	—45	—68
1. 10^{-8}	272	279	283	—29	—39	—45	—68
1. 10^{-7}	286	286	281	—49	—49	—42	—98
1. 10^{-6}	272	278	276	—29	—38	—35	—67
1. 10^{-5}	274	274	276	—32	—32	—35	—64
1. 10^{-4}	274	276	283	—32	—35	—45	—67
1. 10^{-3}	281	267	274	—42	—22	—32	—66

Tabelle 2. Muskel Kaninchen). Hexosediphosphat.

Versuchs-anordnung	mg % P			Differenz gegenüber d. Kontrollversuch: %			
	Atropin	Nikotin	Atr. + Nikot.	Atropin	Nikotin	Atropin + Nikotin gefunden	Atropin + Nikotin theoretisch
direkt	136						
Nullversuch	148						
Kontrollversuch	314			±0	±0	±0	±0
1. 10^{-10}	299	308	296	−8	−3	−10	−11
1. 10^{-9}	308	308	308	−3	−3	− 3	− 6
1. 10^{-8}	308	314	308	−3	±0	− 3	− 3
1. 10^{-7}	314	320	308	±0	+3	− 3	+ 3
1. 10^{-6}	314	320	320	±0	+3	+ 3	+ 3
1. 10^{-5}	327	320	327	+7	+3	+ 7	+10
1. 10^{-4}	314	333	327	±0	+11	+ 7	+11
1. 10^{-3}	314	340	333	±0	+15	+11	+15

Tabelle 3. Muskel (Kaninchen) Glyzerinphosphat.

Versuchs-anordnung	mg % P			Differenz gegenüber d. Kontrollversuch: %			
	Atropin	Nikotin	Atr. + Nikot.	Atropin	Nikotin	Atropin + Nikotin gefunden	Atropin + Nikotin theoretisch
direkt	138						
Nullversuch	148						
Kontrollversuch	213			±0	±0	±0	±0
1. 10^{-10}	205	213	213	−11	±0	±0	− 11
1. 10^{-9}	211	213	213	− 3	±0	± 0	− 3
1. 10^{-8}	208	213	211	− 7	±0	− 3	− 7
1. 10^{-7}	208	211	208	− 7	− 3	− 7	− 10
1. 10^{-6}	216	213	211	+ 4	± 0	− 3	+ 4
1. 10^{-5}	208	211	205	− 7	− 3	− 11	− 10
1. 10^{-4}	208	211	208	− 7	− 3	− 7	− 10
1. 10^{-3}	219	213	213	+ 8	±0	±0	+ 8

Die Spaltung der Hexosediphosphorsäure durch Kaninchenmuskel (Tabelle 2) wird durch beide Gifte gleichfalls in der gleichen Richtung verändert. Die Ausschläge gegenüber dem Kontrollversuch sind nur gering, bei Nikotin größer als bei Atropin. In starken Verdünnungen sehen wir eine leichte Hemmung und in höheren Konzentrationen von Nikotin eine leichte Steigerung der Phosphatabspaltung. Bei kombiniertem Zusatz beider Gifte folgt eine reine Addition der Einzelwirkungen. Die Nikotinwirkung wird durch Atropin nicht aufgehoben. Es geben sich hier also keine Anhaltspunkte für den Antagonismus der beiden Alkaloide.

Das gleiche gilt auch für die Zerlegung der Glyzerinphosphorsäure (Tabelle 3). Die Ausschläge sind auch hier wie bei der Hexosediphosphorsäure nur sehr gering.

Versuchsserie II.

Die Hydrolyse der Hexosediphosphorsäure durch Lebergewebe (Tabelle 4) wird sowohl durch Nikotin als auch durch Atropin nicht beeinflußt. Auch bei gleichzeitiger Anwendung beider Gifte tritt keinerlei Einwirkung auf.

Die Phosphatabspaltung aus Glyzerinphosphat bei Lebergewebe wird durch Nikotin wie Atropin verzögert. (Tabelle 5). Bei dem Kombinationsversuch von Nikotin +

Tabelle 4. Leber (Rind). Hexosediphosphat.

Versuchsanordnung	mg % P			Differenz gegenüber d. Kontrollversuch: %			
	Atropin	Nikotin	Atr. + Nikot.	Atropin	Nikotin	Atropin + Nikotin gefunden	Atropin + Nikotin theoretisch
direkt	61						
Nullversuch	71						
Kontrollversuch	286			+—0	+—0	+—0	+—0
1. 10^{-10}	271	281	281	— 7	— 2	— 2	— 9
1. 10^{-9}	281	296	286	— 2	+ 5	+—0	+ 3
1. 10^{-8}	281	285	291	— 2	+—0	+ 2	2
1. 10^{-7}	285	285	285	+—0	+—0	+—0	+—0
1. 10^{-6}	296	285	285	+ 5	+—0	+—0	+ 5
1. 10^{-5}	285	285	281	+—0	+—0	2	+—0
1. 10^{-4}	285	291	291	+—0	+ 2	+ 2	+ 2
1. 10^{-3}	296	296	285	+ 5	+ 5	+—0	+ 10

Tabelle 5. Leber (Rind). Glyzerinphosphat.

Versuchsanordnung	mg % P			Differenz gegenüber d. Kontrollversuch: %			
	Atropin	Nikotin	Atr. + Nikot.	Atropin	Nikotin	Atropin + Nikotin gefunden	Atropin + Nikotin theoretisch
direkt	59						
Nullversuch	77						
Kontrollversuch	172			± 0	± 0	± 0	± 0
1. 10^{-10}	174	158	167	+ 2	− 12	− 4	− 10
1. 10^{-9}	160	174	160	− 11	+ 2	− 11	− 9
1. 10^{-8}	165	170	170	− 6	− 2	− 2	− 8
1. 10^{-7}	165	165	167	− 6	− 6	− 4	− 12
1. 10^{-6}	167	158	170	− 4	− 12	− 2	− 16
1. 10^{-5}	167	160	170	− 4	− 11	− 2	− 15
1. 10^{-4}	165	170	167	− 6	− 2	− 4	− 8
1. 10^{-3}	182	167	178	+ 9	− 4	+ 5	+ 5

Atropin wird in dem Konzentrationsbereich von 1. 10^{-8} — 1. 10^{-4} die Nikotinwirkung durch Atropin vollkommen aufgehoben. Beide Gifte erweisen sich also hier als Antagonisten. Da beide Gifte die Phosphatabspaltung hemmen, hätte bei Addition der Einzelwirkungen die hemmende Wirkung des Nikotins durch Atropin verstärkt sein müssen.

Versuchsserie III.

Die Phosphatasen der Niere werden durch Nikotin und Atropin in ihrer Wirksamkeit gehemmt, durch Nikotin meist stärker als durch Atropin (Tabelle 6 und 7). Die Nikotinhemmung wird durch Atropin nicht weiter verstärkt, sondern sogar zumeist recht erheblich abgeschwächt. In sehr starken Verdünnungen sehen wir sogar eine Aufhebung der Nikotinwirkung durch Atropin bei dem Hexosediphosphatversuch (Tabelle 6). Die Konzentration von 1. 10^{-10} Atropin hat die Phosphatabspaltung um 16 % gegenüber dem Kontrollversuch vermindert, die gleiche Nikotinkonzentration um 13 %, sodaß bei Addition der Wirkungen sich eine Hemmung von 29 % ergeben müßte; statt dessen beträgt die Hemmung aber nur 4 %, das Atropin hat also die Nikotinwirkung aufgehoben.

Tabelle 6. Niere (Rind). Hexosediphosphat.

Versuchsanordnung	mg % P			Differenz gegenüber d. Kontrollversuch: %			
	Atropin	Nikotin	Atr. + Nikot.	Atropin	Nikotin	Atropin + Nikotin gefunden	Atropin + Nikotin theoretisch
direkt	53						
Nullversuch	78						
Kontrollversuch	184			± 0	± 0	± 0	± 0
1. 10^{-10}	163	167	178	−16	−13	− 4	− 29
1. 10^{-9}	169	166	175	−11	−14	− 7	− 25
1. 10^{-8}	179	160	171	− 4	−18	−10	−22
1. 10^{-7}	179	164	165	− 4	−15	−14	−19
1. 10^{-6}	178	160	155	− 5	−18	−22	−23
1. 10^{-5}	166	159	162	−14	−19	−17	−33
1. 10^{-4}	165	154	159	−14	− 23	−19	−37
1. 10^{-3}	171	159	167	−10	−19	−15	−29

Tabelle 7. Niere (Rind). Glyzerinphosphat.

Versuchsanordnung	mg % P			Differenz gegenüber d. Kontrollversuch: %			
	Atropin	Nikotin	Atr. + Nikot.	Atropin	Nikotin	Atropin + Nikotin gefunden	Atropin + Nikotin theoretisch
direkt	53						
Nullversuch	72						
Kontrollversuch	174			± 0	± 0	± 0	± 0
1. 10^{-10}	153	161	158	−17	−11	−13	−28
1. 10^{-9}	158	158	157	−13	−13	−14	− 26
1. 10^{-8}	160	157	156	−11	−14	−15	−25
1. 10^{-7}	161	156	154	−11	−15	−16	−26
1. 10^{-6}	160	153	152	−11	−17	− 18	−28
1. 10^{-5}	163	150	151	− 9	−20	−19	−29
1. 10^{-4}	164	154	158	− 8	−16	−13	−24
1. 10^{-3}	171	155	161	− 2	−15	−11	−17

Zusammenfassung.

Nikotin und Atropin verschlechtern die Bildung und die Spaltung von organischen Phosphorsäuren im Gewebe. Bei einem Zusammenwirken beider Gifte wird der hemmende Einfluß des einen Giftes durch das andere nicht verstärkt, sondern meist abgeschwächt. Ein Antagonismus, d. h. in diesem Falle Aufhebung der Nikotinwirkung durch Atropin, läßt sich nur in wenigen Fällen nachweisen, besonders bei der Zerlegung der Glyzerinphosphorsäure durch Lebergewebe.

Lebenslauf.

Am 9. März 1912 wurde ich zu Gelsenkirchen geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch kam ich Ostern 1922 auf das Städtische Realgymnasium zu Gelsenkirchen, an dem ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ablegte. Nach dreisemestrigem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Würzburg, bestand ich dort im Sommer 1932 mein zahnmedizinisches Physikum und nach weiteren vier Semestern an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster das zahnmedizinische Staatsexamen.